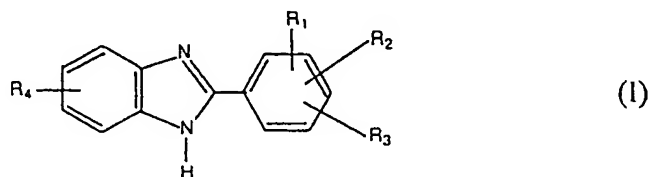


0148431

(57) The invention pertains to new benzimidazoles of general formula



in which

R_1 signifies a hydroxy group, an alkoxy group, a phenylalkoxy group, a cyanoalkoxy group, an alkylsulfenyl group, an alkylsulfinyl group, an alkylsulfonyl group, an aminosulfonyl group, an alkylaminosulfonyl group, a dialkylaminosulfonyl group, an alkylsulfoximino group, an alkenyloxy group, or an alkynyloxy group,

R_2 signifies a hydrogen atom, a hydroxy group, an alkoxy group, a phenylalkoxy group, an amino group, an alkylamino group or a dialkylamino group,

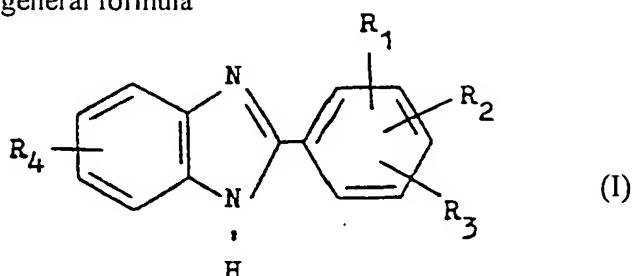
R_3 signifies a hydrogen atom or an alkoxy group, and

R_4 signifies a hydrogen atom or a halogen atom, a cyano group, a nitro group, an amino group, a carboxy group, an alkoxycarbonyl group, an aminocarbonyl group, an alkylaminocarbonyl group, a dialkylaminocarbonyl group, an aminocarbonylamino group, an alkylaminocarbonylamino group, or a dialkylaminocarbonylamino group, their tautomers and acid addition salts, which exhibit valuable pharmacological properties, especially an effect on blood pressure and on the contractility of the heart muscle.

The new compounds can be prepared using methods that are known for analogous compounds.

Patent Claims

1. Benzimidazoles of general formula



in which

R_1 signifies a hydroxy group, an alkoxy group, a phenylalkoxy group, a cyanoalkoxy group, an alkylsulfenyl group, an alkylsulfinyl group, an alkylsulfonyl group, an aminosulfonyl group, an alkylaminosulfonyl group, a dialkylaminosulfonyl group, an alkylsulfoximino group, an alkenyloxy group, or an alkynyloxy group,

R_2 signifies a hydrogen atom, a hydroxy group, an alkoxy group, a phenylalkoxy group, an amino group, an alkylamino group or a dialkylamino group,

R_3 signifies a hydrogen atom or an alkoxy group, and

R_4 signifies a hydrogen atom or a halogen atom, a cyano group, a nitro group, an amino group, a carboxy group, an alkoxycarbonyl group, an aminocarbonyl group, an alkylaminocarbonyl group, a dialkylaminocarbonyl group, an aminocarbonylamino group, an alkylaminocarbonylamino group, or a dialkylaminocarbonylamino group, whereby the alkyl part can, in each case, contain 1 to 3 carbon atoms, and the alkenyl group or the alkynyl group can, in each case, contain 3 to 5 carbon atoms, their tautomers and their acid addition salts.

2. Benzimidazoles of general formula I in accordance with Claim 1,

in which

R_1 and R_4 are as defined in Claim 1,

R_2 has the meanings, with the exception of a hydrogen atom, that were mentioned at the beginning for R_2 , and

R_3 represents a hydrogen atom, their tautomers and their acid addition salts.

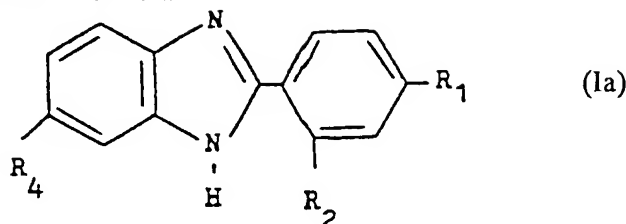
3. Benzimidazoles of general formula I in accordance with Claim 1, in which

R_1 to R_3 are as defined in Claim 2,

R_1 is located in the 4-position and R_2 is located in the 2-position, and

R_4 has the meanings, with the exception of a hydrogen atom, that were mentioned at the beginning in Claim 1 for R_4 , their tautomers and their acid addition salts.

4. Benzimidazoles of general formula



in which

R_1 signifies a hydroxy group, a benzyloxy group, an allyloxy group, a propargyloxy group, an alkylsulfenyl group, an alkylsulfinyl group, an alkylsulfonyl group, an alkylsulfoximino group, or an aminosulfonyl group,

R_2 signifies an alkoxy group, and

R_4 signifies a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, a cyano group, a carboxy group, an aminocarbonyl group, an alkoxycarbonyl group, a nitro group or an amino group, whereby the alkyl part can, in each case, contain 1 or 2 carbon atoms, their tautomers and their acid addition salts.

5. 2-(2-methoxy-4-methylsulfonyl-phenyl)-5-cyano-benzimidazole, its tautomers and its acid addition salts.

6. 2-(2-methoxy-4-propargyloxy-phenyl)-5-cyano-benzimidazole, its tautomers and its acid addition salts.

7. Physiologically tolerable acid addition salts of the compounds in accordance with Claims 1 through 6.

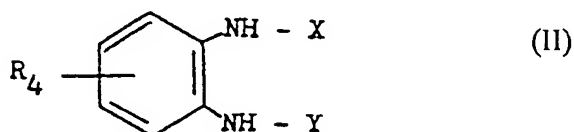
8. Medicinal drugs containing a compound in accordance with Claims 1 through 6, or a physiologically tolerable acid addition salt in accordance with Claim 7, together with one or more inert vehicle materials and/or diluents.

9. Use of a compound in accordance with Claims 1-6, or of a physiologically tolerable acid addition salt in accordance with Claim 7, for the treatment of cases of cardiac insufficiency.

10. Process for the preparation of a medicinal drug in accordance with Claim 8, characterized by the feature that a compound in accordance with Claims 1-6, or a physiologically tolerable acid addition salt in accordance with Claim 7, is non-chemically incorporated into one or more inert vehicle materials and/or diluents.

11. Process for the preparation of compounds in accordance with Claims 1-7, characterized by the feature that

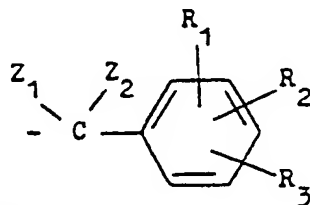
a) a compound, which is optionally prepared in the reaction mixture, of general formula



in which

R_4 is as defined in Claim 1,

one of the residues X or Y represents a hydrogen atom, and the other of the two residues X and Y, or both of the residues X and Y, represent a group of formula



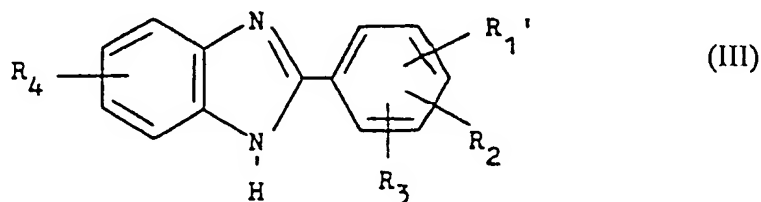
in which

R_1 to R_3 are as defined in Claim 1,

Z_1 and Z_2 , which can be the same or different, signify optionally substituted amino groups or hydroxy or mercapto groups, which are optionally substituted by lower alkyl groups, or

Z_1 and Z_2 , together with an oxygen atom or a sulfur atom, signify an imino group, which is optionally substituted by an alkyl group with 1 to 3 carbon atoms, or an alkylendioxy group or an alkylenedithio group with, in each case, 2 or 3 carbon atoms, is cyclicized, or

b) in order to prepare compounds of general formula I in which R_1 represents an alkylsulfinyl group or an alkylsulfonyl group, a compound of general formula

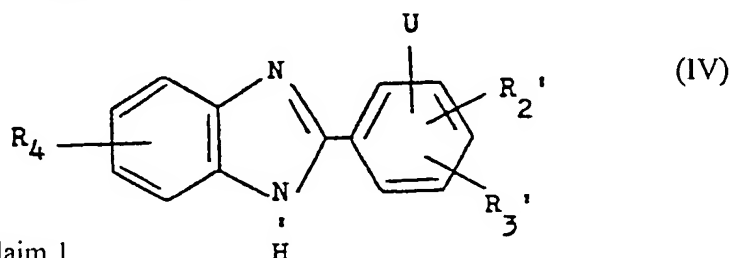


in which

R_2 to R_4 are as defined in Claim 1, and

R_1' represents an alkylsulfenyl group or an alkylsulfinyl group with, in each case, 1 to 3 carbon atoms in the alkyl part, is oxidized, or

c) in order to prepare compounds of general formula I in which R_1 represents an alkoxy group, a phenylalkoxy group, a cyanoalkoxy group, an alkylsulfenyl group, an alkenyloxy group, or an alkynyloxy group, a compound of general formula



in which

R_4 is as defined in Claim 1,

U represents a hydroxy group or a mercapto group,

R_2' [represents] a hydroxy group or has the meanings that have been mentioned for R_2 in Claim 1,

R_3' [represents] a hydroxy group or has the meanings that have been mentioned for R_3 in Claim 1, is reacted with a halide of general formula

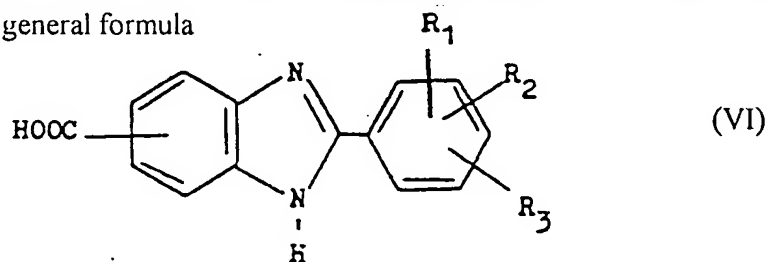


in which

R_5 represents an alkyl group, a phenylalkyl group, a cyanoalkyl group, an alkenyl group, or an alkynyl group, whereby the alkyl part, in each case, can contain 1 to 3 carbon atoms and the alkenyl part or the alkynyl part can, in each case, contain 3 to 5 carbon atoms, and

W represents a nucleophilic leaving group, such as a chlorine atom, a bromine atom or an iodine atom, or

d) in order to prepare compounds of general formula I in which R_4 represents an alkoxy carbonyl group, an aminocarbonyl group, an alkylaminocarbonyl group, or a dialkylaminocarbonyl group, a benzimidazole of general formula



in which

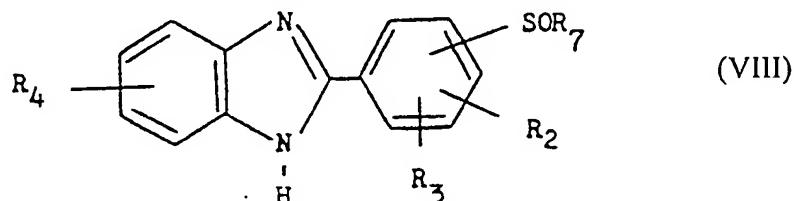
R_1 to R_3 are as defined in Claim 1, or a reactive derivative thereof, which is optionally prepared in the reaction mixture, is reacted with a compound of general formula



in which

R_6 represents an alkoxy group, an amino group, an alkylamino group, or a dialkylamino group, whereby the alkyl part, in each case, can contain 1 to 3 carbon atoms, or - if use is made of a carboxylic acid of general formula VI - with an N-activated amine, which is optionally formed in the reaction mixture, of general formula VII, or

e) in order to prepare compounds of general formula I in which R_1 represents an alkylsulfoximino group, a sulfoxide of general formula

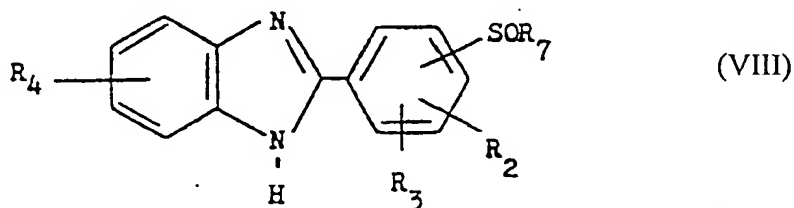


in which

R_2 to R_4 are as defined in Claim 1, and

R_7 represents an alkyl group with 1 to 3 carbon atoms, is reacted with hydrazoic acid, which is optionally formed in the reaction mixture, or

f) in order to prepare compounds of general formula I in which R_1 represents an alkylsulfoximino group, a sulfoxide of general formula



in which

R_2 to R_4 are as defined in Claim 1, and

R_7 represents an alkyl group with 1 to 3 carbon atoms, is reacted with a compound of general formula



in which

W represents a carbonyl group or a sulfonyl group and

R_8 represents an aryl group, which is di-substituted in the o-position, such as a 2,4,6-trimethylphenyl group or a 2,4,6-triisopropylphenyl group,

and then, if desired, the compound, which is obtained in this way, of general formula I, in which R_4 represents an alkoxycarbonyl group, a cyano group, an aminocarbonyl group, an alkylaminocarbonyl group or a dialkylaminocarbonyl group, is transformed, by means of hydrolysis, into a corresponding compound of general formula I in which R_4 represents the carboxyl group, and/or

the compound, which is obtained, of general formula I, in which R_4 represents an aminocarbonyl group, is transformed, by means of dehydration, into a corresponding compound of general formula I in which R_4 represents the cyano group, and/or

the compound, which is obtained, of general formula I in which R_4 represents a nitro group, is transformed, by means of reduction, into a corresponding compound of general formula I in which R_4 represents an amino group, and/or

the compound, which is obtained, of general formula I in which R_4 represents an amino group, is transformed, by means of carbamoylation, into a corresponding compound of general formula I in which R_4 represents an aminocarbonylamino group, an alkylaminocarbonylamino group or a dialkylaminocarbonylamino group, and/or

the compound, which is obtained, of general formula I in which R_1 and/or R_2 represent a benzyloxy group, is transformed, by means of debenzylation, into a corresponding compound of general formula I in which R_1 and/or R_2 represents a hydroxy group, and/or

the compound, which is obtained, of general formula I is transformed into its acid addition salt and, especially, into its physiologically tolerable acid addition salt, via an inorganic acid or an organic acid.



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

Veröffentlichungsnummer:

0 148 431
A1

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

Anmeldenummer: 84114999.0

Int. Cl.⁴: C 07 D 235/18, A 61 K 31/415

Anmeldetag: 08.12.84

Priorität: 23.12.83 DE 3348575

Anmelder: Dr. Karl Thomae GmbH, Postfach 1755,
D-7950 Biberach (Riss) (DE)

Veröffentlichungstag der Anmeldung: 17.07.85
Patentblatt 85/29

Erfinder: Hauei, Norbert, Dr. Dipl.-Chem.,
Händelstrasse 12, D-7950 Biberach 1 (DE)
Erfinder: Müller, Erich, Dr. Dipl.-Chem.,
Tafeldstrasse 34, D-7950 Biberach 1 (DE)
Erfinder: Austel, Volkhard, Dr. Dipl.-Chem.,
Kapellenweg 7, D-7950 Biberach 1 (DE)
Erfinder: Helder, Joachim, Dr. Dipl.-Chem., Am Hang 3,
D-7951 Warthausen 1 (DE)
Erfinder: Reiffen, Manfred, Dr. Dipl.-Chem.,
Matthias-Erzberger-Strasse 40, D-7950 Biberach 1 (DE)
Erfinder: Diederer, Willi, Dr. Pharm., Haldenstrasse 1a,
D-7950 Biberach 1 (DE)
Erfinder: van Meel, Jacobus Constantinus A., Dr. Pharm.,
Amriswilstrasse 7, D-7950 Biberach 1 (DE)

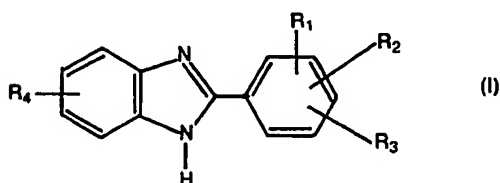
Benannte Vertragsstaaten: AT BE CH DE FR GB IT LI LU
NL SE

Neue Benzimidazole, ihre Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

Die Erfindung betrifft neue Benzimidazole der allgemeinen Formel

aufweisen, insbesondere eine Wirkung auf den Blutdruck und auf die Kontraktilität des Herzmuskels.

Die neuen Verbindungen lassen sich nach für analoge Verbindungen bekannten Verfahren herstellen.



EP 0 148 431 A1

in der

R₁ eine Hydroxy-, Alkoxy-, Phenylalkoxy-, Cyanalkoxy-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl-, Dialkylaminosulfonyl-, Alkylsulfoximino-, Alkenyloxy- oder Alkinyloxygruppe.

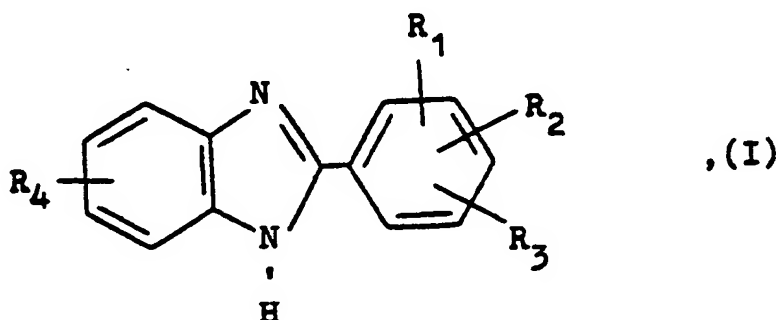
R₂ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-, Alkoxy-, Phenylalkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe,

R₃ ein Wasserstoffatom oder eine Alkoxygruppe und

R₄ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Cyan-, Nitro-, Amino-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Alkylaminocarbonylamino- oder Dialkylaminocarbonylamino-gruppe bedeuten, deren Tautomere und deren Säureadditionssalze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften

**Neue Benzimidazole, ihre Herstellung und diese Ver-
bindungen enthaltende Arzneimittel**

- 5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Benzimidazole der allgemeinen Formel



- deren Tautomere und deren Säureadditionssalze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Wirkung auf den Blutdruck und auf die Kontraktilität des Herzmuskels, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung.
- 10

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

- 15 R₁ eine Hydroxy-, Alkoxy-, Phenylalkoxy-, Cyanalkoxy-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl-, Dialkylaminosulfonyl-, Alkylsulfoximino-, Alkenyloxy- oder Alkinyloxygruppe,

R_2 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-, Alkoxy-, Phenylalkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe,

R_3 ein Wasserstoffatom oder eine Alkoxygruppe und

R_4 ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Cyan-, Nitro-,
5 Amino-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Alkylaminocarbonylamino- oder Dialkylaminocarbonylamino-
gruppe, wobei der Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome
und der Alkenyl- oder Alkynylteil jeweils 3 bis 5 Kohlen-
10 stoffatome enthalten kann.

Für die bei der Definition der Reste R_1 bis R_4 eingangs
erwähnten Bedeutungen kommt beispielsweise

für R_1 die Bedeutung der Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-,
n-Propoxy-, Benzyloxy-, 1-Phenylethoxy-, 2-Phenylethoxy-,
15 3-Phenylpropoxy-, Methylsulphenyl-, Ethylsulphenyl-, Isopropylsulphenyl-, Methylsulfinyl-, Ethylsulfinyl-, n-Propylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Ethylsulfonyl-, n-Propylsulfonyl-, Isopropylsulfonyl-, Cyanmethoxy-, 2-Cyanethoxy-, 3-Cyanpropoxy-, Aminosulfonyl-, Methylaminosulfonyl-, Ethylaminosul-
20 fonyl-, n-Propylaminosulfonyl-, Dimethylaminosulfonyl-, Diethylaminosulfonyl-, Diisopropylaminosulfonyl-, N-Methyl-ethylaminosulfonyl-, Methylsulfoximino-, Ethylsulfoximino-, n-Propylsulfoximino-, Allyloxy-, But-2-enyloxy-, Pent-2-enyloxy-, Propargyloxy-, But-2-inyloxy- oder Pent-2-inyloxy-
25 gruppe,

für R_2 die des Wasserstoffatoms, der Methoxy-, Ethoxy-,
n-Propoxy-, Isopropoxy-, Benzyloxy-, 1-Phenylethoxy-,
2-Phenylethoxy-, 3-Phenylpropoxy-, Amino-, Methylamino-,
Ethylamino-, Isopropylamino-, Dimethylamino-, Diethylamino-,
30 Di-n-propylamino-, Diisopropylamino-, N-Methyl-ethylamino-, N-Methyl-isopropylamino- oder N-Ethyl-n-propylaminogruppe,

für R_3 die des Wasserstoffatoms, der Methoxy-, Ethoxy-,
n-Propoxy- oder Isopropoxygruppe und

für R_4 die des Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Brom-
atoms, der Cyan-, Nitro-, Amino-, Carboxy-, Methoxycarbo-
5 nyl-, Ethoxycarbonyl-, n-Propoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-,
Methylaminocarbonyl-, Ethylaminocarbonyl-, n-Propylaminocar-
bonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Diethylaminocarbonyl-, Di-
isopropylaminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Methylamino-
carbonylamino-, Ethylaminocarbonylamino-, n-Propylaminocar-
10 bonylamino-, Dimethylaminocarbonylamino-, Diethylaminocar-
bonylamino-, Di-n-propylaminocarbonylamino- oder N-Methyl-
ethylaminocarbonylamino- in Betracht.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind
diejenigen, in denen

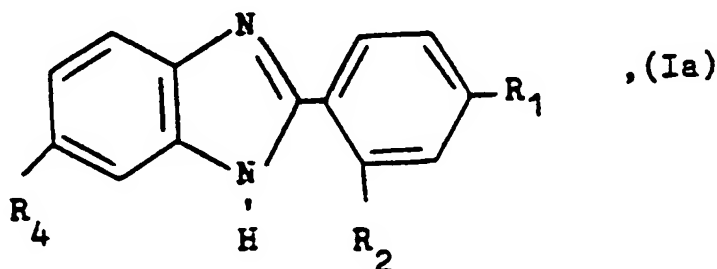
15 R_1 und R_4 wie eingangs definiert sind,
 R_2 mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R_2 eingangs
erwähnten Bedeutungen besitzt und
 R_3 ein Wasserstoffatom darstellt,

insbesondere diejenigen Verbindungen, in denen

20 R_1 in 4-Stellung und R_2 in 2-Stellung steht
und

R_4 mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R_4 eingangs
erwähnten Bedeutungen besitzt.

Besonders bevorzugte Verbindungen sind die Verbindungen der
25 allgemeinen Formel



in der

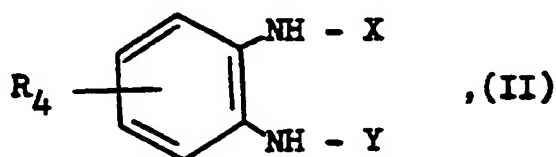
R_1 eine Hydroxy-, Benzyloxy-, Allyloxy-, Propargyloxy-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulf-oximino- oder Aminosulfonylgruppe,

5 R_2 eine Alkoxygruppe und

R_4 ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Cyan-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Nitro- oder Aminogruppe bedeuten, wobei der Alkylteil jeweils 1 oder 2 Kohlenstoff-
10 atome enthalten kann, deren Tautomere und deren Säureadditionssalze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren.

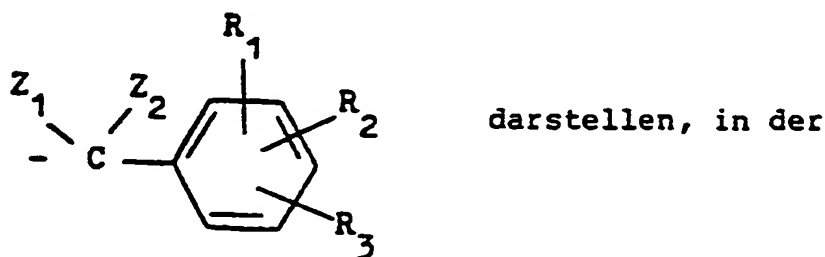
Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen nach folgenden Verfahren:

15 a) Cyclisierung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch hergestellten Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_4 wie eingangs definiert ist,
einer der Reste X oder Y ein Wasserstoffatom und der andere
20 der beiden Reste X und Y oder beide Reste X und Y eine Gruppe der Formel



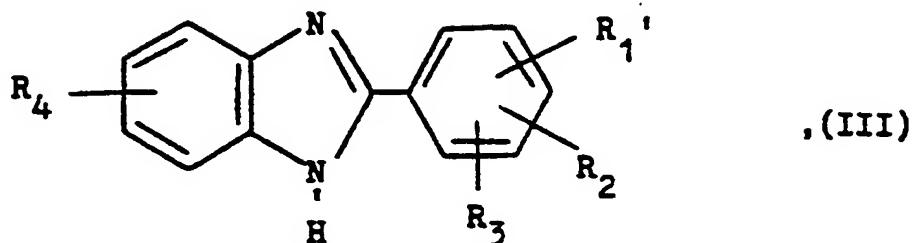
R_1 bis R_3 wie eingangs definiert sind,
 Z_1 und Z_2 , die gleich oder verschieden sein können,
 gegebenenfalls substituierte Aminogruppen oder gegebenenfalls durch niedrigere Alkylgruppen substituierte Hydroxy- oder
 5 Mercaptogruppen oder

Z_1 und Z_2 , zusammen ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,
 eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3
 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe, eine Alkylendi-
 oxy- oder Alkylendithiogruppe mit jeweils 2 oder 3 Kohlen-
 10 stoffatomen bedeuten.

Die Cyclisierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Ethanol, Isopropanol, Eisessig, Benzol, Chlorbenzol, Toluol, Xylol, Glycol, Glycolmonomethylether, Diethylenglycoldimethylether, Sulfolan, Di-
 15 methylformamid, Tetralin oder in einem Überschuß des zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel II verwendeten Acylierungsmittel, z.B. in dem entsprechenden Nitril, Anhydrid, Säurehalogenid, Ester, Amid oder Methojodid, beispielsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 250°C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches,
 20 gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels wie Phosphoroxychlorid, Thionylchlorid, Sulfurylchlorid, Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure, Salzsäure, Phosphorsäure, Polyphosphorsäure, Essigsäureanhydrid oder gegebenenfalls
 25 auch in Gegenwart einer Base wie Kaliumäthylat oder Kaliumtert.butylat durchgeführt. Die Cyclisierung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel und/oder Kondensationsmittel durchgeführt werden.

b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel
 30 I, in der R_1 eine Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe darstellt:

Oxidation einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_2 bis R_4 wie eingangs definiert sind und

R_1' eine Alkylsulfonyl- oder

- 5 Alkylsulfinylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil darstellt.

Die Oxidation wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z.B. in Wasser, Wasser/Pyridin, Aceton, Eisessig, verdünnter Schwefelsäure oder Trifluoressigsäure, je nach dem verwendeten Oxidationsmittel zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -80 und 100°C durchgeführt.

- Zur Herstellung einer Alkylsulfinylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation zweckmäßigerweise mit einem Äquivalent des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z.B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder Ameisensäure bei 0 bis 20°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C , mit einer Persäure wie Perameisensäure in Eisessig oder Trifluoressigsäure bei 0 bis 50°C oder mit m-Chlorperbenzoesäure in Methylenchlorid oder Chloroform bei -20 bis 60°C , mit Natriummetaperjodat in wässrigem Methanol oder Äthanol bei -15 bis 25°C , mit Brom in Eisessig oder wässriger Essigsäure, mit N-Brom-succinimid in Äthanol, mit tert.-Butyl-hydrochlorit in Methanol bei -80 bis -30°C , mit Jodbenzodichlorid in wässrigem Pyridin bei 0 bis 50°C ,

mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20°C, mit Chromsäure in Eisessig oder in Aceton bei 0 bis 20°C und mit Sulfurylchlorid in Methylenchlorid bei -70°C, der hierbei erhaltene Thioäther-Chlor-Komplex wird zweckmäßigerweise mit wäßrigem

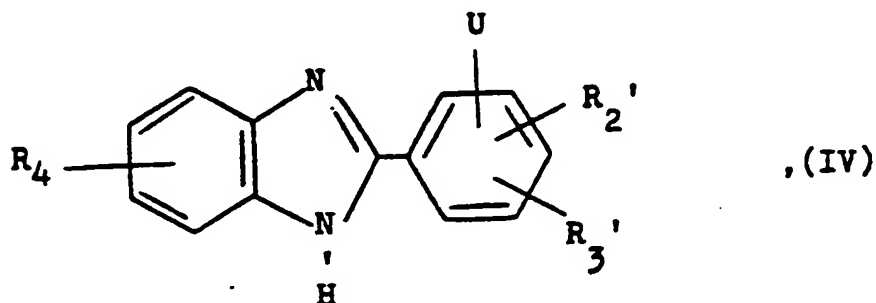
5 Äthanol hydrolysiert.

Zur Herstellung einer Alkylsulfonylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation zweckmäßigerweise mit einem bzw. mit zwei oder mehr Äquivalenten des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z.B. mit Wasserstoffperoxid in

10 Eisessig, Trifluoressigsäure oder in Ameisensäure bei 20 bis 100°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C, mit einer Persäure wie Perameisensäure oder m-Chlorperbenzoesäure in Eisessig, Trifluoressigsäure, Methylenchlorid oder Chloroform bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, mit Salpetersäure in Eisessig
15 bei 0 bis 20°C, mit Chromsäure oder Kaliumpermanganat in Eisessig, Wasser/Schwefelsäure oder in Aceton bei 0 bis 20°C.

c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_1 eine Alkoxy-, Phenylalkoxy-, Cyanalkoxy-, Alkylsulphenyl-, Alkenyloxy- oder Alkinyloxygruppe darstellt:

20 Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_4 wie eingangs definiert ist,

U eine Hydroxy- oder Mercaptogruppe darstellt,

R_2' eine Hydroxygruppe oder die für R_2 eingangs erwähn-

25 ten Bedeutungen besitzt und

R_3' eine Hydroxygruppe oder die für R_3 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, mit einem Halogenid der allgemeinen Formel



5 in der

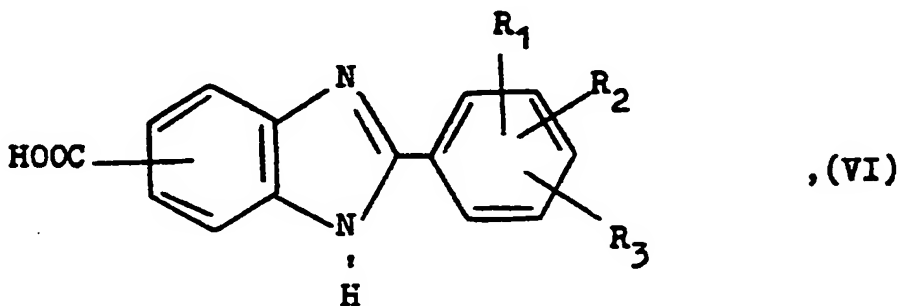
R_5 eine Alkyl-, Phenylalkyl-, Cyanalkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppe, wobei der Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und der Alkenyl- bzw. Alkynylteil jeweils 3 bis 5 Kohlenstoffatomen enthalten kann, und

10 W eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Chlor-, Brom- oder Jodatome darstellen.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Sulfolan, Dimethylsulfoxid oder Ethylenglycoldimethylether vorzugsweise
15 in Gegenwart eines säurebindenden Mittels wie Kaliumkarbonat, Kalium-tert.butylat oder Natriumhydrid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C, durchgeführt.

d) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel
20 I, in der R_4 eine Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe darstellt:

Umsetzung eines Benzimidazols der allgemeinen Formel



in der

R_1 bis R_3 wie eingangs definiert sind, oder deren gege-

benenfalls im Reaktionsgemisch hergestelltes reaktionsfähiges Derivat mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

- 5 R_6 eine Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylamino-
gruppe darstellt, wobei der Alkylteil jeweils 1 bis 3
Kohlenstoffatomen enthalten kann, oder mit einem gegebenen-
falls im Reaktionsgemisch gebildeten N-aktivierten Amin der
allgemeinen Formel VII, wenn eine Carbonsäure der allgemei-
10 nen Formel VI eingesetzt wird.

- Das Verfahren betrifft somit die Acylierung einer Verbindung
der allgemeinen Formel VII mit einer Carbonsäure der allge-
meinen Formel VI in Gegenwart eines die Säure aktivierenden
oder eines wasserentziehenden Mittels oder mit deren funk-
15 tionellen Derivaten oder
die Umsetzung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel VI
mit einem Amin der allgemeinen Formel VII in Gegenwart eines
die Aminogruppe aktivierenden Mittels oder mit dessen reak-
tionsfähigen Derivaten.

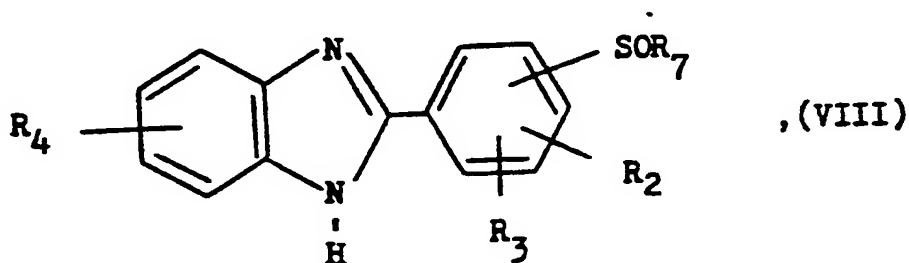
- 20 Als gegebenenfalls im Reaktionsgemisch hergestellte funktio-
nelle Derivate einer Carbonsäure der allgemeinen Formel VI
kommen beispielsweise deren Alkyl-, Aryl- oder Aralkylester
oder -thioester wie der Methyl-, Äthyl-, Phenyl- oder Ben-
zylester, deren Imidazolide, deren Säurehalogenide wie das
25 Säurechlorid oder -bromid, deren Anhydride, deren gemischte
Anhydride mit aliphatischen oder aromatischen Carbon-,
Sulfen-, Sulfin- oder Sulfonsäuren oder Kohlensäureestern,
z.B. der Essigsäure, Propionsäure, p-Toluolsulfonsäure oder
der O-Äthyl-kohlensäure, deren O-Triphenylphosphonium-Kom-
30 plexe, deren N-Acyl-oxyimide, deren Azide oder Nitrile oder
die entsprechenden Amino-thiocarbonsäure-Derivate, und als
gegebenenfalls im Reaktionsgemisch hergestellte reaktions-
fähige Derivate einesamins der allgemeinen Formel VI deren
Phosphazoderivate in Betracht.

Als säureaktivierende und/oder wasserentziehende Mittel kommen beispielsweise ein Chlorameisensäureester wie Chlorameisensäureäthylester, Thionylchlorid, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Carbonyldiimidazol, N,N'-Thionyl-diimidazol, Bortrifluoridätherat oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff in Betracht.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Äther, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Dimethylformamid, gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumkarbonat oder einer tertiären organischen Base wie Triäthylamin oder Pyridin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen kann, und gegebenenfalls in Gegenwart eines säureaktivierenden Mittels bei Temperaturen zwischen -25 und 250°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt. Hierbei braucht ein gegebenfalls im Reaktionsgemisch entstandenes funktionelles Derivat einer Verbindung der allgemeinen Formel VI oder VII nicht isoliert zu werden, ferner kann die Umsetzung auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden. Desweiteren kann während der Umsetzung entstehendes Wasser durch azeotrope Destillation, z.B. durch Erhitzen mit Toluol am Wasserabscheider, oder durch Zugabe eines Trockenmittels wie Magnesiumsulfat oder Molekularsieb abgetrennt werden.

e) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ eine Alkylsulfoximinogruppe darstellt:

Umsetzung eines Sulfoxids der allgemeinen Formel

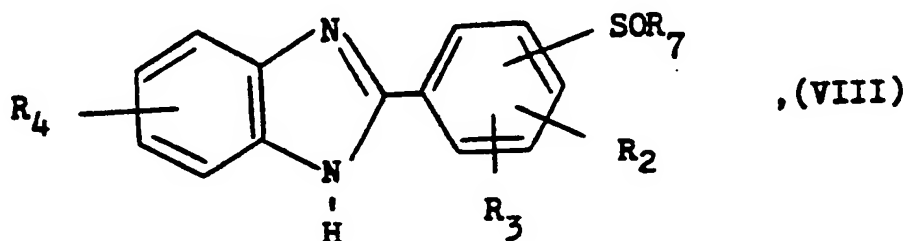


in der
 R_2 bis R_4 wie eingangs definiert sind und
 R_7 eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen dar-
stellt, mit gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeter
5 Stickstoffwasserstoffsäure.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel
oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylform-
amid oder Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und
40°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 35°C,
10 durchgeführt. Besonders vorteilhaft wird die Umsetzung mit
einem Alkaliäzid, z.B. Natriumäzid, und Polyphosphorsäure
als Lösungsmittel durchgeführt.

f) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel
I, in der R_1 eine Alkylsulfoximinogruppe darstellt:

15 Umsetzung eines Sulfoxids der allgemeinen Formel



in der
 R_2 bis R_4 wie eingangs definiert sind und
 R_7 eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen dar-
20 stellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der
W eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe und
 R_8 eine in o-Stellung disubstituierte Arylgruppe wie eine
2,4,6-Trimethylphenyl- oder 2,4,6-Triisopropylphenylgruppe
darstellen.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Chloroform, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 5 und 40°C, und gegebenenfalls in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure wie p-Toluolsulfonsäure durchgeführt. Besonders vorteilhaft wird die Umsetzung jedoch in der Weise durchgeführt, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel IX ohne ihre vorherige Isolierung eingesetzt bzw. im Reaktionsgemisch hergestellt wird.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 eine Alkoxycarbonyl-, Cyan-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe darstellt, so kann diese mittels Hydrolyse in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 die Carboxylgruppe darstellt, übergeführt werden und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 eine Aminocarbonylgruppe darstellt, so kann diese mittels Dehydratisierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 die Cyangruppe darstellt, übergeführt werden und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 eine Nitrogruppe darstellt, so kann diese mittels Reduktion in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 eine Aminogruppe darstellt, übergeführt werden und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 eine Aminogruppe darstellt, so kann diese mittels Carbamoylierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 eine Aminocarbonylamino-, Alkylaminocarbonylamino- oder Dialkylaminocarbonylamino-Gruppe darstellt, übergeführt werden und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_1 und/oder R_2 eine Benzyloxygruppe darstellen, so kann diese mittels Entbenzylierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_1 und/oder R_2 eine Hydroxygruppe darstellen, übergeführt werden.

Die nachträgliche Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Trichloressigsäure oder in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Ethanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C , z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt, die partielle Hydrolyse wird jedoch vorzugsweise mit konzentrierter Schwefelsäure durchgeführt.

Die nachträgliche Dehydratisierung wird mit einem wasserentziehenden Mittel wie Phosphorpentoxid, Phosphoroxichlorid, Schwefelsäure oder p-Toluolsulfonsäurechlorid gegebenenfalls in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid oder Pyridin bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C , vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C , durchgeführt.

Die nachträgliche Reduktion der Nitrogruppe wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Ethanol, Methanol, Eisessig, Essigsäureethylester oder Dimethylformamid zweckmäßigerweise mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, mit Metallen wie Eisen, Zinn oder Zink in Gegenwart einer Säure, mit Salzen wie Eisen(II)sulfat, Zinn(II)chlorid, Natriumsulfid, Natriumhydrogensulfid oder Natriumdithionit, oder mit Hydrazin in Gegenwart von Raney-Nickel bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C , vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt.

Die nachträgliche Carbamoylierung wird in einem inerten Lösungsmittel wie Wasser, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem entsprechenden Isocyanat wie Methylisocyanat oder Kaliumisocyanat in Gegenwart einer Säure wie
5 Essigsäure oder mit einem entsprechenden Carbamoylchlorid wie Dimethylaminocarbonylchlorid bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C durchgeführt.

Die nachträgliche Entbenzylierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Essigester oder
10 Eisessig mittels katalytisch angeregtem Wasserstoff, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Platin oder Palladium/Kohle, bei Temperaturen zwischen 0 und 75°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1-5 bar durchgeführt.

15 Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I anschließend gewünschtenfalls in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure,
20 Schwefelsäure, Phosphorsäure, Furmarsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Milchsäure, Maleinsäure oder Methansulfonsäure in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis IX sind teilweise literaturbekannt
25 bzw. erhält man nach literaturbekannten Verfahren.

So erhält man beispielsweise die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel II durch Acylierung einer entsprechenden o-Diaminoverbindung und die Verbindungen der allgemeinen Formeln III, IV, VI und VIII durch
30 anschließende Kondensation mit einem entsprechenden Benzoesäurederivat und gegebenenfalls anschließende Oxidation (siehe EP-A-0.022.495).

Wie bereits eingangs erwähnt weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren 1H Tautomere und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze bei einer langen Wirkungsdauer überlegene pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine blutdrucksenkende, positiv-inotrope und/oder antithrombotische Wirkung.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

A = 2-(2-Methoxy-4-methylsulfonyl-phenyl)-5-cyano-benzimidazol und

10 B = 2-(2-Methoxy-4-propargyloxy-phenyl)-5-cyano-benzimidazol

auf ihre biologischen Eigenschaften wie folgt untersucht:

Bestimmung der Blutdruckwirkung und der positiv inotropen Wirkung an der narkotisierten Katze

Die Untersuchungen wurden an Katzen durchgeführt, die mit Pentobarbital-Natrium (40 mg/kg i.p.) narkotisiert waren. Die Tiere atmeten spontan. Der arterielle Blutdruck wurde in der Aorta abdominalis mit einem Statham-Druckwandler (P 23 Dc) gemessen. Für die Erfassung der positiv inotropen Wirkung wurde mit einem Kathetertipmanometer (Millar PC-350 A) der Druck in der linken Herzkammer gemessen. Daraus wurde der Kontraktilitätsparameter dp/dt_{max} mittels eines Analogdifferenzierers gewonnen. Die zu untersuchenden Substanzen wurden in eine Vena femoralis injiziert. Als Lösungsmittel diente Polydiol 200. Jede Substanz wurde an mindestens 3 Katzen geprüft.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Mittelwerte:

	Substanz	Dosis mg/kg i.v.	Zunahme von Blutdrucksenkung	
			dp/dt_{\max} in %	in mm Hg
5	A	0,2	51	- 29/-23
	A	0,6	96	- 36/-37
	A	2,0	79	- 49/-48
	B	0,2	33	- 40/-27
	B	0,6	48	- 48/-37
	B	2,0	85	- 57/-33

- 10 Die neuen Verbindungen sind gut verträglich, so konnte bei der Untersuchung der Substanzen A und B keinerlei herztotoxische Wirkungen bzw. Kreislaufschäden beobachtet werden.

- 15 Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze zur Behandlung von Herzinsuffizienzen unterschiedlicher Genese, da sie die Kontraktionskraft des Herzens steigern und durch die Blutdrucksenkung die Entleerung des Herzens erleichtern.

- 20 Hierzu lassen sich die neuen Verbindungen sowie deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, in die üblichen pharmazeutischen Anwendungsformen wie Tabletten, Dragées, Pulver, Suppositorien, Suspensionen, Ampullen oder
- 25 Tropfen einarbeiten. Die Einzeldosis beträgt hierbei 1-4 x täglich 0,3 - 2,2 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise jedoch 0,7 - 1,5 mg/kg Körpergewicht.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel 12-(2-Methoxy-4-methylmercapto-phenyl)-5-methoxycarbonyl-benzimidazol

23,9 g 4-Methoxycarbonyl-1,2-phenylendiamin-dihydrochlorid
5 und 19,8 g 2-Methoxy-4-methylmercapto-benzoesäure werden mit
700 ml Phosphoroxychlorid 2,5 Stunden am Rückfluß erhitzt.
Anschließend wird das überschüssige Phosphoroxychlorid im
Vakuum abdestilliert, der kristalline Rückstand mit Eis-
wasser verrührt, mit konzentriertem Ammoniak bis zur alka-
10 lischen Reaktion versetzt und die Kristalle abgesaugt. Man
kristallisiert aus 70%igem Äthylalkohol und trocknet bei
70°C.

Schmelzpunkt: 206-208°C,

Ausbeute: 23,0 g (70 % der Theorie).

15 Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

2-(2-Methoxy-4-ethylmercapto-phenyl)-5-methoxycarbonyl-benzimidazol

2-(2-Ethoxy-4-n-propylmercapto-phenyl)-5-methoxycarbonyl-benzimidazol

20 2-(2-Methoxy-4-methylmercapto-phenyl)-5-propoxycarbonyl-benzimidazol

Beispiel 22-(2-Methoxy-4-methylmercapto-phenyl)-5-carboxy-benzimidazol

10,2 g 2-(2-Methoxy-4-methylmercapto-phenyl)-5-methoxycarbo-
25 nyl-benzimidazol werden in 300 ml 2n Natronlauge 2 Stunden
unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Anschließend wird noch

heiß über Kieselgur filtriert und mit 2n Salzsäure angesäuert. Man saugt ab, wäscht mit Wasser und trocknet bei 70°C.

Schmelzpunkt: 308-310°C (Zersetzung),

5 Ausbeute: 8,6 g (88 % der Theorie).

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

2-(2-Methoxy-4-ethylmercapto-phenyl)-5-carboxy-benzimidazol

2-(2-Ethoxy-4-n-propylmercapto-phenyl)-5-carboxy-benzimidazol

10 Beispiel 3

2-(2-Methoxy-4-methylmercapto-phenyl)-5-aminocarbonyl-benzimidazol

6,7 g 2-(2-Methoxy-4-methylmercapto-phenyl)-5-carboxy-benzimidazol, suspendiert in 120 ml Chloroform, werden unter
15 Rückfluß tropfenweise mit 25,4 g Thionylchlorid unter kräftiger Gasentwicklung versetzt. Nach 2-stündigem Erhitzen kühlt man auf Raumtemperatur ab und saugt das gebildete
Säurechlorid ab. Das Rohprodukt wird in 100 ml konzentriertem Ammoniak eingetragen. Man saugt das erhaltene Säureamid
20 ab, löst in siedendheißem Ethanol und fällt mit heißem Wasser. Die Kristalle werden abgesaugt und bei 80°C getrocknet.

Schmelzpunkt: 138-142°C,

Ausbeute: 4,5 g (67,4 % der Theorie).

25 Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

2-(2-Methoxy-4-methylmercapto-phenyl)-5-methylaminocarbonyl-benzimidazol

2-(2-Methoxy-4-methylmercapto-phenyl)-5-ethylaminocarbonyl-benzimidazol

2-(2-Methoxy-4-methylmercapto-phenyl)-5-dimethylaminocarbonyl-benzimidazol

5 2-(2-Methoxy-4-methylmercapto-phenyl)-5-di-n-propylaminocarbonyl-benzimidazol

2-(2-Methoxy-4-ethylmercapto-phenyl)-5-aminocarbonyl-benzimidazol

10 2-(2-Ethoxy-4-methylmercapto-phenyl)-5-methylaminocarbonyl-benzimidazol

2-(2-Ethoxy-4-ethylmercapto-phenyl)-5-diethylaminocarbonyl-benzimidazol

2-(2-Methoxy-4-n-propylmercapto-phenyl)-5-aminocarbonyl-benzimidazol

15 Beispiel 4

2-(2-Methoxy-4-methylmercapto-phenyl)-5-cyano-benzimidazol

3,5 g 2-(2-Methoxy-4-methylmercapto-phenyl)-5-aminocarbonyl-benzimidazol werden mit 100 ml Phosphoroxychlorid 2,5 Stunden am Rückfluß erhitzt und anschließend das überschüssige Phosphoroxychlorid im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mit Eis/Wasser zersetzt, mit konzentriertem Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion versetzt und abgesaugt. Die erhaltenen Kristalle werden bei 70°C getrocknet. Schmelzpunkt: 211-215°C,
25 Ausbeute: 3,05 g (92,4 % der Theorie).

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

2-(2-Methoxy-4-ethylmercapto-phenyl)-5-cyano-benzimidazol

2-(2-Methoxy-4-n-propylmercapto-phenyl)-5-cyano-benzimidazol

2-(2-Ethoxy-4-methylmercapto-phenyl)-5-cyano-benzimidazol

5 Beispiel 5

2-(2-Methoxy-4-methylsulfinyl-phenyl)-5-cyano-benzimidazol

2,0 g 2-(2-Methoxy-4-methylmercapto-phenyl)-5-cyano-benzimidazol werden in 50 ml Eisessig gelöst und mit 0,61 ml Wasserstoffperoxid (399 mg/ml) versetzt. Nach 14 Stunden wird mit 50 ml Wasser und mit 3 ml einer 40%igen Natriumbisulfit-Lösung versetzt, danach zur Trockne im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser aufgenommen, abgesaugt und bei 70°C getrocknet.

Schmelzpunkt: 115-116°C,

15 Ausbeute: 1,79 g (84,9 % der Theorie),

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

2-(2-Methoxy-4-ethylsulfinyl-phenyl)-5-cyano-benzimidazol

2-(2-Methoxy-4-n-propylsulfinyl-phenyl)-5-cyano-benzimidazol

2-(2-Ethoxy-4-methylsulfinyl-phenyl)-5-cyano-benzimidazol

20 Beispiel 6

2-(2-Methoxy-4-methylsulfonyl-phenyl)-5-cyano-benzimidazol

0,7 g 2-(2-Methoxy-4-methylmercapto-phenyl)-5-cyano-benz-

imidazol werden in 10 ml Ameisensäure gelöst, mit 0,51 ml Wasserstoffperoxid (399 mg/ml) versetzt und 4 Stunden stehen gelassen. Anschließend verdünnt man mit 40 ml Wasser, saugt die abgeschiedenen Kristalle ab und trocknet bei 60°C.

- 5 Schmelzpunkt: 260-261°C,
Ausbeute: 0,71 g (91,5 % der Theorie).

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

2-(2-Methoxy-4-ethylsulfonyl-phenyl)-5-cyano-benzimidazol

2-(2-Methoxy-4-n-propylsulfonyl-phenyl)-5-cyano-benzimidazol

- 10 2-(2-Ethoxy-4-methylsulfonyl-phenyl)-5-cyano-benzimidazol

Beispiel 7

2-(2-Methoxy-4-methylsulfoximino-phenyl)-5-cyano-benzimidazol

- 0,623 g 2-(2-Methoxy-4-methylsulfinyl-phenyl)-5-cyano-benzimidazol, gelöst in 5 ml Dimethylformamid, werden mit 1,43 g
15 0-Mesitylsulfonyl-acethydroxamsäureäthylester und 1,71 g p-Toluolsulfonsäure versetzt. Nach 20 Stunden versetzt man mit 10 ml Wasser und gibt konzentriertes Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion zu. Die auskristallisierende Substanz wird aus Ethanol umkristallisiert.
20 Schmelzpunkt: 262-263°C (Zers.),
Ausbeute: 0,33 g (50,6 % der Theorie).

Analog wird folgende Verbindung erhalten:

2-(2-Methoxy-4-ethylsulfoximino-phenyl)-5-cyano-benzimidazol

Beispiel 8

2-(2-Methoxy-4-methylsulfinyl-phenyl)-5-carbamido-benzimidazol

5 Hergestellt analog Beispiel 5 aus 2-(2-Methoxy-4-methylmercapto-phenyl)-5-carbamido-benzimidazol und Wasserstoffperoxid in Eisessig.

Schmelzpunkt: 175-178°C,

Ausbeute: 53,5 % der Theorie.

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

2-(2-Methoxy-4-ethylsulfinyl-phenyl)-5-carbamido-benzimidazol

10 2-(2-Methoxy-4-n-propylsulfinyl-phenyl)-5-carbamido-benzimidazol

2-(2-Ethoxy-4-methylsulfinyl-phenyl)-5-carbamido-benzimidazol

Beispiel 9

15 2-(2-Methoxy-4-methylsulfonyl-phenyl)-5-carbamido-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 6 aus 2-(2-Methoxy-4-methylmercapto-phenyl)-5-carbamido-benzimidazol und Wasserstoffperoxid in Ameisensäure.

Schmelzpunkt: 278-280°C,

20 Ausbeute: 41,6 % der Theorie.

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

2-(2-Methoxy-4-ethylsulfonyl-phenyl)-5-carbamido-benzimidazol

2-(2-Methoxy-4-n-propylsulfonyl-phenyl)-5-carbamido-benzimidazol

2-(2-Ethoxy-4-methylsulfonyl-phenyl)-5-carbamido-benzimidazol

Beispiel 10

5 2-(2-Methoxy-4-methylsulfoximino-phenyl)-5-carbamido-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 2-(2-Methoxy-4-methylsulfinyl-phenyl)-5-carbamido-benzimidazol und 0-Mesitylen-acet-hydroxamsäure-äthylester.

10 Schmelzpunkt: 260-262°C,
Ausbeute: 41,4 % der Theorie.

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

2-(2-Methoxy-4-ethylsulfoximino-phenyl)-5-carbamido-benzimidazol

15 2-(2-Methoxy-4-n-propylsulfoximino-phenyl)-5-carbamido-benzimidazol

2-(2-Ethoxy-4-methylsulfoximino-phenyl)-5-carbamido-benzimidazol

Beispiel 11

20 2-(2-Methoxy-4-benzyloxy-phenyl)-5-fluor-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 2-Amino-4-fluor-anilin und 2-Methoxy-4-benzyloxy-benzoesäure in siedendem Phosphoroxychlorid.

Schmelzpunkt: 190-191°C,
25 Ausbeute: 59,2 % der Theorie.

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

2-(2-Methoxy-4-benzyloxy-phenyl)-5-chlor-benzimidazol

2-(2-Methoxy-4-benzyloxy-phenyl)-5-brom-benzimidazol

Beispiel 12

5 2-(2-Methoxy-4-hydroxy-phenyl)-5-fluor-benzimidazol

2,1 g 2-(2-Methoxy-4-benzyloxy-phenyl)-5-fluor-benzimidazol werden in 100 ml Ethanol mit 0,2 g Palladium/Kohle (10%ig) bei 20°C und einem Wasserstoffdruck von 4 bar katalytisch hydriert. Danach wird der Katalysator abfiltriert, die klare
10 Lösung eingedampft und der Rückstand durch Verreiben mit Äther zur Kristallisation gebracht.
Schmelzpunkt: 291-293°C,
Ausbeute: 87,7 % der Theorie.

Beispiel 13

15 2-(2-Methoxy-4-cyanomethoxy-phenyl)-5-fluor-benzimidazol

1,22 g 2-(2-Methoxy-4-hydroxy-phenyl)-5-fluor-benzimidazol werden in 10 ml Dimethylsulfoxid gelöst, mit 0,65 g wasserfreiem Kaliumkarbonat versetzt und dann 0,37 g Chloracetonitril, gelöst in 3 ml Dimethylsulfoxid, bei 20°C innerhalb
20 35 Minuten unter Rühren zugetropft. Man läßt 14 Stunden rühren, trägt das Reaktionsgemisch in 30 ml Eiswasser ein und stellt mit 2n Essigsäure auf $p_H = 5$. Das ausgefallene Produkt wird durch Erwärmen auf 70°C kristallin. Man saugt ab, wäscht mit Wasser nach und trocknet die Substanz bei
25 70°C. Zur Reinigung chromatographiert man das Rohprodukt über eine Kieselgelsäule mit einem Gemisch von Methylchlorid/Essigester = 5:1.
Schmelzpunkt: 185-190°C,
Ausbeute: 0,68 g (48,7 % der Theorie).

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

2-(2-Methoxy-4-cyanomethylthio-phenyl)-5-fluor-benzimidazol

2-(2-Methoxy-4-allyloxy-phenyl)-5-fluor-benzimidazol

2-(2-Ethoxy-4-cyanomethoxy-phenyl)-5-fluor-benzimidazol

2-(2-Ethoxy-4-allylthio-phenyl)-5-chlor-benzimidazol

5 2-(2-Methoxy-4-cyanomethoxy-phenyl)-5-brom-benzimidazol

2-(2-Methoxy-4-buten-2-yloxy-phenyl)-5-fluor-benzimidazol

Beispiel 14

2-(2-Methoxy-4-propargyloxy-phenyl)-5-nitro-benzimidazol

10 Hergestellt analog Beispiel 1 aus 2-Amino-4-nitro-anilin und 2-Methoxy-4-propargyloxy-benzoesäure in siedendem Phosphor-
oxychlorid.

Schmelzpunkt: 243-245°C,

Ausbeute: 83,1 % der Theorie.

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

15 2-(2-Methoxy-4-buten-2-yloxy-phenyl)-5-nitro-benzimidazol

2-(2-Ethoxy-4-propargyloxy-phenyl)-5-nitro-benzimidazol

Beispiel 15

2-(2-Methoxy-4-propargyloxy-phenyl)-5-amino-benzimidazol

1,8 g 2-(2-Methoxy-4-propargyloxy-phenyl)-5-nitro-benzimid-

azol werden in 50 ml Eisessig suspendiert, auf 90°C erhitzt und innerhalb 15 Minuten mit einer Lösung von 9,4 g Natriumdithionit in 50 ml Wasser versetzt. Die entstandene hellbraune Lösung wird am Rotationsverdampfer im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit 50 ml Wasser verrührt, bis zur alkalischen Reaktion mit Natriumcarbonat versetzt und 3 mal mit einem Chloroform-Methanol-Gemisch = 4:1 extrahiert. Der gesamte Extrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet, eingedampft und der schaumige Rückstand im Exsikkator getrocknet.

Ausbeute: 0,40 g (4,4 % der Theorie),

R_F-Wert: 0,25 (Kieselgel, Fließmittel: Äthylenchlorid/Äthanol = 9:1).

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

2-(2-Methoxy-4-butoxy-2-äthoxy-phenyl)-5-amino-benzimidazol

2-(2-Ethoxy-4-propargyloxy-phenyl)-5-amino-benzimidazol

Beispiel 16

2-(2-Methoxy-4-propargyloxy-phenyl)-5-methylaminocarbonylamino-benzimidazol

0,36 g 2-(2-Methoxy-4-propargyloxy-phenyl)-5-amino-benzimidazol werden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 0,14 g Methylisocyanat versetzt und 2 Stunden bei 60°C erhitzt. Danach wird im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Äthylenchlorid/Äthanol = 10:1 gereinigt. Schmelzpunkt: 203-204°C, Ausbeute: 0,34 g (78,9 % der Theorie).

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

2-(2-Methoxy-4-butoxy-phenyl)-5-methylaminocarbonyl-
amino-benzimidazol

5 2-(2-Ethoxy-4-propargyloxy-phenyl)-5-methylaminocarbonyl-
amino-benzimidazol

2-(2-Ethoxy-4-propargyloxy-phenyl)-5-ethylaminocarbonyl-
amino-benzimidazol

Beispiel 17

10 2-(2-Methoxy-4-propargyloxy-phenyl)-5-methoxycarbonyl-benz-
imidazol

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3,4-Diamino-benzoesäure-
methylester-dihydrochlorid und 2-Methoxy-4-propargyloxy-
benzoesäure siedendem Phosphoroxchlorid.

Schmelzpunkt: 116-120°C,

15 Ausbeute: 59,5 % der Theorie.

Analog wird folgende Verbindung erhalten:

2-(2-Ethoxy-4-propargyloxy-phenyl)-5-methoxycarbonyl-benz-
imidazol

Beispiel 18

20 2-(2-Methoxy-4-propargyloxy-phenyl)-5-carboxy-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 2-(2-Methoxy-4-propargyl-
oxy-phenyl)-5-methoxycarbonyl-benzimidazol und 2n Natron-
lauge.

Schmelzpunkt: 235-240°C,

25 Ausbeute: 92,8 % der Theorie.

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

2-(2-Ethoxy-4-propargyloxy-phenyl)-5-carboxy-benzimidazol

2-(2-Methoxy-4-allyloxy-phenyl)-5-carboxy-benzimidazol

Beispiel 19

5 2-(2-Methoxy-4-propargyloxy-phenyl)-5-aminocarbonyl-benzimidazol

Hergestellt nach Beispiel 3 aus 2-(2-Methoxy-4-propargyloxy-phenyl)-5-carboxy-benzimidazol und Thionylchlorid und anschließende Umsetzung des entstandenen 2-(2-Methoxy-4-propargyloxy-phenyl)-5-chlorcarbonyl-benzimidazols mit konzentriertem Ammoniak. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie über Kieselgel mit Äthylenchlorid/Äthanol = 9:1 gereinigt.

Schmelzpunkt: 150-152°C,
15 Ausbeute: 35,0 % der Theorie.

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

2-(2-Methoxy-4-propargyloxy-phenyl)-5-methylaminocarbonyl-benzimidazol

2-(2-Ethoxy-4-propargyloxy-phenyl)-5-aminocarbonyl-benzimidazol
20

2-(2-Methoxy-4-allyloxy-phenyl)-5-aminocarbonyl-benzimidazol

2-(2-Methoxy-4-allyloxy-phenyl)-5-n-propylamino-carbonyl-benzimidazol

Beispiel 202-(2-Methoxy-4-propargyloxy-phenyl)-5-cyano-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 2-Amino-4-cyano-anilin und
2-Methoxy-4-propargyloxy-benzoesäure in siedendem Phosphor-
5 oxychlorid.

Schmelzpunkt: 243-245°C,

Ausbeute: 85,0 % der Theorie.

Analog wird folgende Verbindung erhalten:

2-(2-Ethoxy-4-propargyloxy-phenyl)-5-cyano-benzimidazol10 Beispiel 212-(2-Methoxy-4-aminosulfonyl-phenyl)-5-cyano-benzimidazol

a) 1,47 g 2-Nitro-4-cyano-anilin und 1,96 g 2-Methoxy-4-
aminosulfonyl-benzoylchlorid werden in 50 ml trockenem
Chlorbenzol 5 Stunden lang am Rückfluß zum Sieden erhitzt.

15 Aus der ursprünglich klaren Lösung scheiden sich während
dieser Zeit Kristalle von (2-Methoxy-4-aminosulfonyl)-benz-
(2-nitro-4-cyano)-anilid ab. Man saugt noch heiß ab, wäscht
mit wenig kaltem Chlorbenzol und dann mit Essigester nach
und trocknet bei 60°C.

20 Schmelzpunkt: 270-274°C,

Ausbeute: 2,47 g (72,9 % der Theorie).

b) 2,40 g der gemäß Beispiel a) erhaltenen Substanz werden
in 250 ml Eisessig aufgeschlämmt, mit 20 g Eisenpulver ver-
setzt und 1,5 Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man
25 filtriert von dem Eisenrückstand ab, destilliert den Eis-
essig im Vakuum ab und verrührt den Rückstand mit Wasser.
Die ausgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt und an einer

Rieselgelsäule mit Methylenchlorid/Essigester = 1:1 chromatographiert. Man erhält weiße Kristalle von 2-(2-Methoxy-4-aminosulfonyl-phenyl)-5-cyano-benzimidazol.

Schmelzpunkt: 284-286°C,

5 Ausbeute: 0,455 g (21,7 % der Theorie).

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

2-(2-Methoxy-4-methylaminosulfonyl-phenyl)-5-cyano-benzimidazol

10 2-(2-Methoxy-4-dimethylaminosulfonyl-phenyl)-5-cyano-benzimidazol

2-(2-Ethoxy-4-aminosulfonyl-phenyl)-5-cyano-benzimidazol

2-(2-Ethoxy-4-methylaminosulfonyl-phenyl)-5-cyano-benzimidazol

15 2-(2-Ethoxy-4-dimethylaminosulfonyl-phenyl)-5-cyano-benzimidazol

2-(2-Methoxy-4-n-propylaminosulfonyl-phenyl)-5-cyano-benzimidazol

2-(2-Methoxy-4-di-n-propylaminosulfonyl-phenyl)-5-cyano-benzimidazol

20 Beispiel 22

2-(2-Methoxy-4-aminosulfonyl-phenyl)-5-methoxycarbonyl-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 2-Methoxy-4-aminosul-

fonyl-benzoesäure und 3,4-Diamino-benzoesäuremethylester in siedendem Phosphoroxychlorid.

Schmelzpunkt: 284-286°C,

Ausbeute: 48,4 % der Theorie.

5 Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

2-(2-Methoxy-4-methylaminosulfonyl-phenyl)-5-methoxycarbonyl-benzimidazol

2-(2-Methoxy-4-dimethylaminosulfonyl-phenyl)-5-methoxycarbonyl-benzimidazol

10 2-(2-Ethoxy-4-di-n-propylaminosulfonyl-phenyl)-5-methoxycarbonyl-benzimidazol

Beispiel 23

2-(2-Methoxy-4-aminosulfonyl-phenyl)-5-carboxy-benzimidazol

15 Hergestellt analog Beispiel 2 aus 2-(2-Methoxy-4-aminosulfonyl-phenyl)-5-methoxycarbonyl-benzimidazol mit 2n Natronlauge.

Schmelzpunkt: 321-323°C,

Ausbeute: 61,5 % der Theorie.

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

20 2-(2-Methoxy-4-methylaminosulfonyl-phenyl)-5-carboxy-benzimidazol

2-(2-Methoxy-4-dimethylaminosulfonyl-phenyl)-5-carboxy-benzimidazol

Beispiel 24

2-(2-Methoxy-4-aminosulfonyl-phenyl)-5-aminocarbonyl-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 3 aus 2-(2-Methoxy-4-aminosulfonyl-phenyl)-5-carboxy-benzimidazol durch Reaktion mit Thionylchlorid und dann mit konzentriertem Ammoniak.

Schmelzpunkt: 311-313°C,

Ausbeute: 76,0 % der Theorie.

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

10 2-(2-Methoxy-4-aminosulfonyl-phenyl)-5-methylaminocarbonyl-benzimidazol

2-(2-Methoxy-4-methylaminosulfonyl-phenyl)-5-amino-carbonyl-benzimidazol

15 2-(2-Methoxy-4-dimethylaminosulfonyl-phenyl)-5-aminocarbonyl-benzimidazol

2-(2-Methoxy-4-di-n-propylaminosulfonyl-phenyl)-5-aminocarbonyl-benzimidazol

2-(2-Methoxy-4-aminosulfonyl-phenyl)-5-di-n-propylaminocarbonyl-benzimidazol

20 Beispiel 25

2-(2-Methoxy-4-aminosulfonyl-phenyl)-5-aminocarbonyl-benzimidazol

0,657 g 2-(2-Methoxy-4-aminosulfonyl-phenyl)-5-cyano-benzimidazol werden in 2 ml konzentrierter Schwefelsäure por-

tionsweise eingetragen und bei 30°C 24 Stunden stehen gelassen. Dann zerlegt man mit Eis, saugt die ausgeschiedenen Kristalle ab und wäscht säurefrei.

Schmelzpunkt: 311,5-313,5°C,

5 Ausbeute: 60,0 % der Theorie.

Beispiel A

Tabletten zu 100 mg 2-(2-Methoxy-4-propargyloxy-phenyl)-5-cyano-benzimidazol

Zusammensetzung

5	1 Tablette enthält:	
	Wirksubstanz	100,0 mg
	Milchzucker	50,0 mg
	Polyvinylpyrrolidon	5,0 mg
	Carboxymethylcellulose	19,0 mg
10	Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
		175,0 mg

Feuchtsiebung: 1,5 mm

Trocknen: Umlufttrockenschrank 50°C

Trockensiebung: 1 mm

- 15 Dem Granulat die restlichen Hilfsstoffe zumischen und Endmischung zu Tabletten verpressen.

Tablettengewicht: 175 mg

Stempel: 8 mm

Beispiel B

20 Dragées zu 50 mg 2-(2-Methoxy-4-propargyloxy-phenyl)-5-cyano-benzimidazol

Zusammensetzung:

	1 Dragéekern enthält:	
	Wirksubstanz	50,0 mg
25	Maisstärke getr.	20,0 mg
	Lösliche Stärke	2,0 mg
	Carboxymethylcellulose	7,0 mg
	Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
		80,0 mg

Wirkstoff und Stärke mit wäßriger Lösung der löslichen Stärke gleichmäßig befeuchten.

Feuchtsiebung: 1,0 mm

Trockensiebung: 1,0 mm,

- 5 Trocknung: 50°C im Umlufttrockenschrank
Granulat und restliche Hilfsstoffe mischen und zu Kernen verpressen.

Kerngewicht: 80 mg

Stempel: 6 mm

- 10 Wölbungsradius: 5 mm

Die fertigen Kerne werden auf übliche Weise mit einem Zuckerüberzug im Dragierkessel versehen.

Dragéegewicht: 120 mg

Beispiel C

- 15 Suppositorien zu 75 mg 8-(2-Methoxy-4-propargyloxyphenyl)-
5-cyano-benzimidazol
-

1 Zäpfchen enthält:

Wirksubstanz 75,0 mg

Zäpfchenmasse (z.B. Witepsol H 19

- 20 und Witepsol W 45) 1 625,0 mg
1 700,0 mg

Herstellungsverfahren:

Die Zäpfchenmasse wird geschmolzen. Bei 38°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert.

- 25 Es wird auf 35°C abgekühlt und in vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

Zäpfchengewicht: 1,7 g

Beispiel D

Ampullen zu 50 mg 2-(2-Methoxy-4-propargyloxy-phenyl)-5-cyano-benzimidazol

1 Ampulle enthält:

5	Wirksubstanz	50,0 mg
	Ethoxylierte Hydroxystearinsäure	750,0 mg
	1,2-Propylenglykol	1000,0 mg
	Dest. Wasser ad	5,0 ml

Herstellungsverfahren:

- 10 Die Wirksubstanz wird in 1,2-Propylenglykol und ethoxylierter Hydroxystearinsäure gelöst, dann mit Wasser auf das angegebene Volumen aufgefüllt und steril filtriert.

Abfüllung: in Ampullen zu 5 ml

Sterilisation: 20 Minuten bei 120°C

15 Beispiel E

Tropfen zu 100 mg 2-(2-Methoxy-4-propargyloxy-phenyl)-5-cyano-benzimidazol

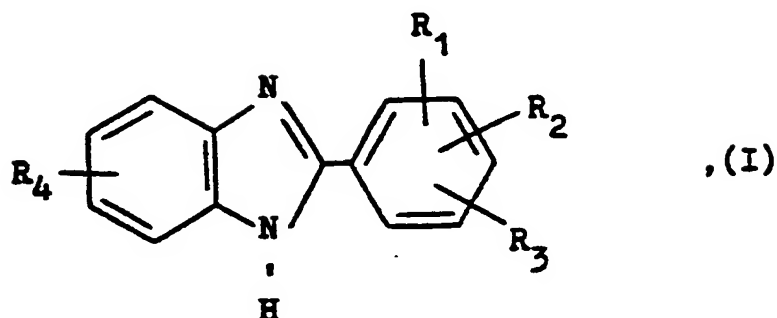
	Wirksubstanz	1,0 g
	p-Oxybenzoesäuremethylester	0,035 g
20	p-Oxybenzoesäurepropylester	0,015 g
	Anisöl	0,05 g
	Menthol	0,06 g
	Saccharin-Natrium	1,0 g
	Glycerin	10,0 g
25	Ethanol	40,0 g
	Dest. Wasser	ad 100,0 ml

Herstellungsverfahren:

Die Benzoessäureester werden in Ethanol gelöst und anschließend das Anisöl und das Menthol zugegeben. Dann wird die Wirksubstanz, Glycerin und Saccharin-Natrium im Wasser
5 gelöst zugegeben. Die Lösung wird anschließend klar filtriert.

Patentansprüche

1. Benzimidazole der allgemeinen Formel



in der

R_1 eine Hydroxy-, Alkoxy-, Phenylalkoxy-, Cyanalkoxy-,
 5 Alkylsulphenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Aminosul-
 fonyl-, Alkylaminosulfonyl-, Dialkylaminosulfonyl-, Alkyl-
 sulfoximino-, Alkenyloxy- oder Alkinyloxygruppe,

R_2 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-, Alkoxy-, Phenylalk-
 oxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe,

10 R_3 ein Wasserstoffatom oder eine Alkoxygruppe und

R_4 ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Cyan-, Nitro-,
 Amino-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkyl-
 aminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-,
 Alkylaminocarbonylamino- oder Dialkylaminocarbonylamino-
 15 gruppe, wobei der Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome
 und der Alkenyl- oder Alkinylteil jeweils 3 bis 5 Kohlen-
 stoffatome enthalten kann, bedeuten, deren Tautomere und
 deren Säureadditionssalze.

2. Benzimidazole der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1,
in der

R_1 und R_4 wie im Anspruch 1 definiert sind,

5 R_2 mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R_2 eingangs
erwähnten Bedeutungen besitzt und

R_3 ein Wasserstoffatom darstellt, deren Tautomere und
deren Säureadditionssalze.

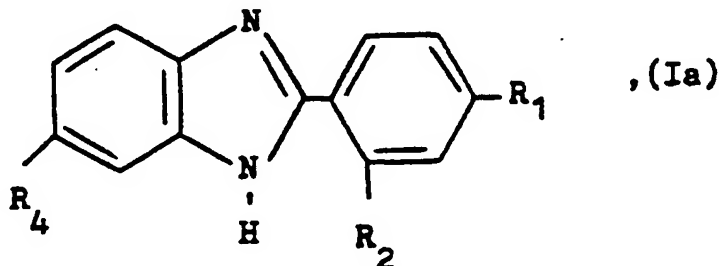
3. Benzimidazole der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1,
in der

10 R_1 bis R_3 wie im Anspruch 2 definiert sind,

R_1 in 4-Stellung und R_2 in 2-Stellung steht und

R_4 mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R_4 im An-
spruch 1 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, deren
Tautomere und deren Säureadditionssalze.

15 4. Benzimidazole der allgemeinen Formel



in der

R_1 eine Hydroxy-, Benzyloxy-, Allyloxy-, Propargyloxy-,
Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulf-
oximino- oder Aminosulfonylgruppe,

20 R_2 eine Alkoxygruppe und

R_4 ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Cyan-, Carboxy-,
Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Nitro- oder Aminogruppe
bedeuten, wobei der Alkylteil jeweils 1 oder 2 Kohlenstoff-
atome enthalten kann, deren Tautomere und deren Säureaddi-

25 tionssalze.

5. 2-(2-Methoxy-4-methylsulfonyl-phenyl)-5-cyano-benzimidazol, dessen Tautomere und dessen Säureadditionssalze.

6. 2-(2-Methoxy-4-propargyloxy-phenyl)-5-cyano-benzimidazol, dessen Tautomere und dessen Säureadditionssalze.

5 7. Physiologisch verträgliche Säureadditionssalze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6.

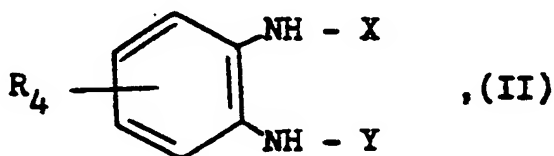
8. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 oder ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz gemäß Anspruch 7 neben einem oder mehreren
10 inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

9. Verwendung einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 1-6 oder eines physiologisch verträglichen Säureadditionssalzes gemäß Anspruch 7 zur Behandlung von Herzinsuffizienzen.

10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem
15 Wege eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1-6 oder ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz gemäß Anspruch 7 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

20 11. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1-7 dadurch gekennzeichnet, daß

a) eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch hergestellte Verbindung der allgemeinen Formel

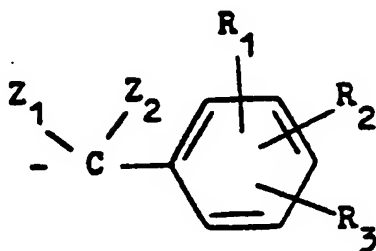


in der

R_4 wie im Anspruch 1 definiert ist,

einer der Reste X oder Y ein Wasserstoffatom und der andere der beiden Reste X und Y oder beide Reste X und Y eine

5 Gruppe der Formel



darstellen, in der

R_1 bis R_3 wie im Anspruch 1 definiert sind,

Z_1 und Z_2 , die gleich oder verschieden sein können,

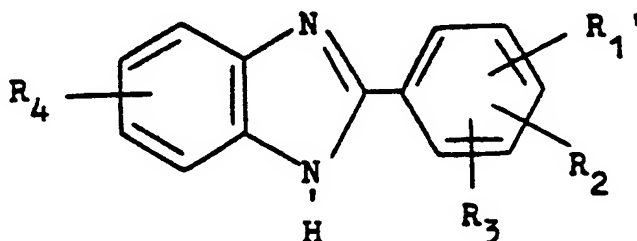
gegebenenfalls substituierte Aminogruppen oder gegebenen-

10 falls durch niedere Alkylgruppen substituierte Hydroxy- oder Mercaptogruppen oder

Z_1 und Z_2 , zusammen ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3

15 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe, eine Alkylendioxy- oder Alkylendithiogruppe mit jeweils 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, cyclisiert wird oder

b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_1 eine Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



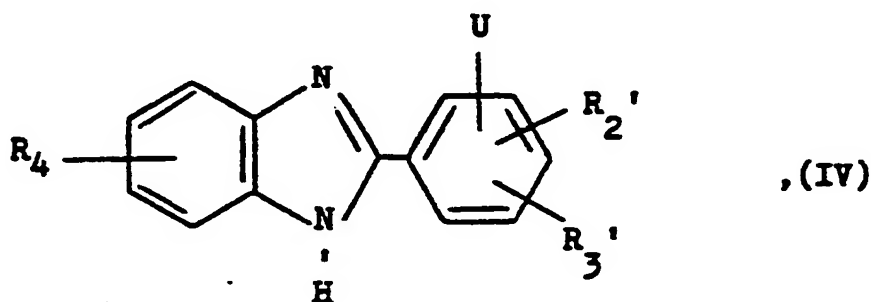
, (III)

in der

R_2 bis R_4 wie im Anspruch 1 definiert sind und

R_1' eine Alkylsulfenyl- oder Alkylsulfinylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil darstellt, oxidiert wird oder

c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_1 eine Alkoxy-, Phenylalkoxy-, Cyanalkoxy-, Alkylsulfenyl-, Alkenyloxy- oder Alkinyloxygruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



10 in der

R_4 wie im Anspruch 1 definiert ist,

U eine Hydroxy- oder Mercaptogruppe darstellt,

R_2' eine Hydroxygruppe oder die für R_2 im Anspruch 1 erwähnten Bedeutungen besitzt und

15 R_3' eine Hydroxygruppe oder die für R_3 im Anspruch 1 erwähnten Bedeutungen besitzt, mit einem Halogenid der allgemeinen Formel



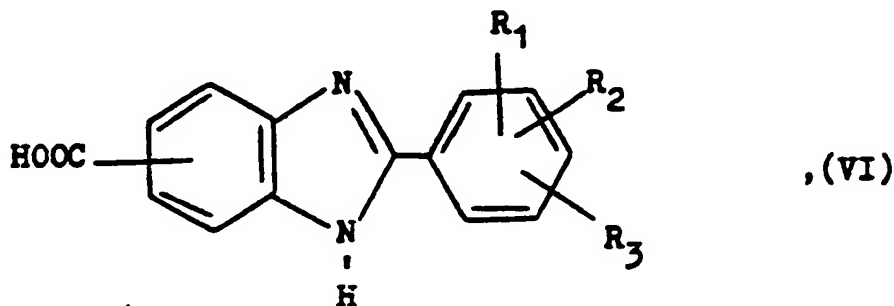
in der

20 R_5 eine Alkyl-, Phenylalkyl-, Cyanalkyl-, Alkenyl- oder Alkinyllgruppe, wobei der Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und der Alkenyl- bzw. Alkinylteil jeweils 3 bis 5 Kohlenstoffatomen enthalten kann, und

W eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Chlor-, Brom-

25 oder Jodatome darstellen, umgesetzt wird oder

d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_4 eine Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe darstellt, ein Benzimidazol der allgemeinen Formel



5 in der

R_1 bis R_3 wie im Anspruch 1 definiert sind, oder deren gegebenenfalls im Reaktionsgemisch hergestelltes reaktionsfähiges Derivat mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

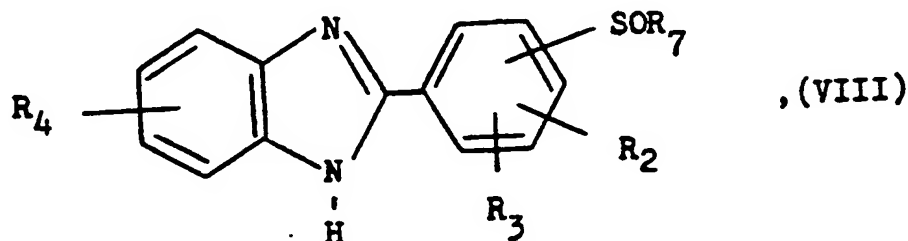


10 in der

R_6 eine Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylamino- gruppe darstellt, wobei der Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen enthalten kann, oder mit einem gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten N-aktivierten Amin der

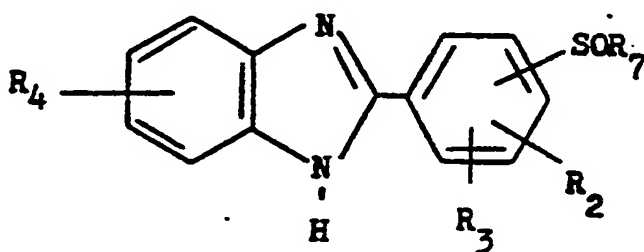
15 allgemeinen Formel VII, wenn eine Carbonsäure der allgemeinen Formel VI eingesetzt wird, umgesetzt wird oder

e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_1 eine Alkylsulfoximinogruppe darstellt, ein Sulfoxid der allgemeinen Formel



- in der
 R_2 bis R_4 wie im Anspruch 1 definiert sind und
 R_7 eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen dar-
stellt, mit gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeter
5 Stickstoffwasserstoffsäure umgesetzt wird oder

f) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel
I, in der R_1 eine Alkylsulfoximinogruppe darstellt, ein
Sulfoxid der allgemeinen Formel



, (VIII)

- in der
10 R_2 bis R_4 wie im Anspruch 1 definiert sind und
 R_7 eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen dar-
stellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



- in der
15 W eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe und
 R_8 eine in o-Stellung disubstituierte Arylgruppe wie eine
2,4,6-Trimethylphenyl- oder 2,4,6-Triisopropylphenylgruppe
darstellen, umgesetzt wird

- und gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbin-
20 dung der allgemeinen Formel I, in der R_4 eine Alkoxycarbo-
nyl-, Cyan-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dial-
kylaminocarbonylgruppe darstellt, mittels Hydrolyse in eine
entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der
 R_4 die Carboxylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 eine Aminocarbonylgruppe darstellt, mittels Dehydratisierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 die Cyangruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 eine Nitrogruppe darstellt, mittels Reduktion in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 eine Aminogruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

10 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 eine Aminogruppe darstellt, mittels Carbamoylierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 eine Aminocarbonylamino-, Alkylaminocarbonylamino- oder Dialkylaminocarbonylamino-Gruppe darstellt, über-

15 geführt wird und/oder

eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_1 und/oder R_2 eine Benzyloxygruppe darstellen, mittels Entbenzylierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_1 und/oder R_2 eine Hydroxy-

20 gruppe darstellen, übergeführt wird und/oder

eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihr Säureadditionssalz, insbesondere in ihr physiologisch verträgliches Säureadditionssalz mit einer anorganischen oder organischen Säure, übergeführt wird.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0148431

Nummer der Anmeldung

EP 84 11 4999

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
P, X	EP-A-0 098 448 (DR. K. THOMAE GMBH) * Ansprüche 1, 12-15; Beispiele A, B *	1-4, 7-11	C 07 D 235/18 A 61 K 31/415
X	EP-A-0 001 246 (CASSELLA AG.) * Ansprüche 3, 4; Seite 21, Tabelle, 1., 2. Formel *	1, 2, 11	
X	FR-M- 5 471 (MERCK AND CO., INC.) * Ansprüche; Seite 5, Tabelle, 23., 26., 37., 39. Verbindungen *	1, 7, 8	
X	FR-A-1 569 337 (MANUFACTURES J.R. BOTTU) * Seite 1, letzter Absatz *	1	
X	FR-A-1 241 329 (CIBA S.A.) * Seite 4, Formel (5) *	1	
X	DE-B-1 447 733 (HOECHST AG.) * Spalten 9, 10, Formel Nr. 2 *	1	
	--- -/-		
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenbericht BERLIN		Abschlußdatum der Recherche 13-03-1985	Prüfer HASS C V F
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0148431

Nummer der Anmeldung

EP 84 11 4999

Seite 2

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
X	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 56, Nr. 7, 2. April 1962, Columbus, Ohio, USA; T. BACCHETTI et al. "Decarboxylation of 1,2,4-oxadiazol-5-ones. Syntheses of benzimidazoles. II", Spalte 7304 c-g & Atti Accad. Nazl. Lincei, Rend., Classe Sci. Fis Seiten 824-835	1	
D,A	--- EP-A-0 022 495 (DR. K. THOMAE GMBH) * Ansprüche 1-3, 8-10; Beispiele A-E * -----	1,7-11	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 4)
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort BERLIN		Abschlußdatum der Recherche 13-03-1985	Prüfer HASS C V F
<div><div><p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</p><p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet</p><p>Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie</p><p>A : technologischer Hintergrund</p><p>O : nichtschriftliche Offenbarung</p><p>P : Zwischenliteratur</p><p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p></div><div><p>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p><p>D : in der Anmeldung angeführtes Dokument</p><p>L : aus andern Gründen angeführtes Dokument</p><p>& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p></div></div>			

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.